

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 57

DE L'ÉLIMINATION DU MERCURE

PAR LES URINES

Recherches expérimentales et Dédutions thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 17 Décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FRANCISQUE GAUD

Ex-Interne de l'Asile Saint-Georges

Né à Virieu-le-Petit (Ain), le 1^{er} mai 1878



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, Rue Bellecordière, 14

—
1903

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 57

DE L'ÉLIMINATION DU MERCURE

PAR LES URINES

Recherches expérimentales et Dédutions thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 17 Décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FRANCISQUE GAUD

Ex-Interne de l'Asile Saint-Georges

Né à Virieu-le-Petit (Ain), le 1^{er} mai 1878



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, Rue Bellecordière, 14

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET
LACASSAGNE

DOYEN.
ASSESSSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique.....		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....		X...
Clinique des maladies des enfants		GAYET.
Physique médicale.....		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.....		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.....		WEILL.
Matière médicale et Botanique.....		MONOYER.
Parasitologie.....		HUGOUNENQ
Anatomie.....		CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie.....		BEAUVISAGE
Physiologie.....		LORTET.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		MORAT.
Anatomie pathologique.....		TEISSIER.
Médecine opératoire.....		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.....		MAYET.
Médecine légale		TRIPRIER.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie.....		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire	DOYON.
---	--------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.....	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires.....	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.....	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN. —
Anatomie pathologique.....	DEVIC, —
Accouchements.....	FABRE, —
Matière médicale.....	MOREAU, —
Anatomie topographique.....	DURAND. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	VALLAS.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.
COLLET.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
BOYER.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BARRAL.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
MOREAU.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
			CAUSSE, ch...

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. LANNOIS, Assesseur ;
MM. PIC et COURMONT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INTRODUCTION

L'idée première de ce travail nous a été donnée par le docteur Carle, ex-chef de clinique de l'Antiquaille, dont les recherches ont grandement contribué à documenter notre sujet.

Nous profitons de l'occasion qui nous est donnée de le remercier profondément de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

M. Boulud, préparateur à la Faculté, pharmacien en chef de l'Antiquaille, en voulant bien se charger personnellement de nos analyses, a donné à nos recherches plus de portée scientifique ; qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

M. Adam, directeur de l'Asile Saint-Georges, a montré à notre égard, durant tout le cours de notre internat, une bienveillance dont nous avons été profondément touché et dont nous garderons le meilleur souvenir.

Que M. le professeur Soulier, qui a bien voulu

nous faire l'honneur de présider notre thèse, soit assuré de notre vive gratitude.

Nous remercierons aussi nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, qui se sont toujours montrés dévoués et bienveillants pendant tout le cours de nos études médicales.

Nous nous sommes proposé, dans cette étude, de rechercher le moment d'apparition du mercure dans les urines, après un traitement spécifique, mais surtout après une seule administration du médicament, et résoudre, en même temps, cette deuxième question : Combien dure l'élimination du métal ?

Nous exposerons, tout d'abord, les résultats obtenus, avant nous, par les auteurs ; nous verrons la variabilité des opinions émises ; puis nous résumerons l'ensemble des procédés actuellement employés pour déceler le mercure dans les urines.

Nous donnerons ensuite le résultat de nos expériences et les comparerons avec celles des auteurs précités.

Enfin, nous étudierons la valeur des divers modes de traitement mercuriel, considérés au point de vue de la rapidité, de la durée et de la sûreté de leur action et essayerons, en dernier lieu, d'en tirer quelques déductions thérapeutiques.

Au lieu d'intercaler la bibliographie dans le texte de cet ouvrage, nous avons préféré en faire un chapitre spécial que nous avons placé à la fin. Nous prions le lecteur de vouloir bien s'y reporter.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Dans ces quarante dernières années, en Allemagne surtout, un certain nombre d'auteurs se sont occupés à rechercher le rapport entre l'absorption du mercure et son élimination hors de l'organisme, la rapidité et la durée de cette élimination suivant les divers modes de traitement. On comprendra facilement que l'action du médicament sera d'autant plus rapide qu'il s'absorbera plus vite et qu'il fera plus promptement son apparition dans les excréta. De même la durée de cette action sera nécessairement en rapport avec la durée de l'élimination.

Un des premiers, *Lorinser* (1861) estimait que le mercure pouvait persister durant des années dans l'organisme après cessation du traitement, à la condition toutefois de ne pas administrer d'iodure de potassium.

Michaelis (1861), deux mois encore après une cure mercurielle, obtint les réactions du métal dans

l'urine. Au troisième mois il ne put plus constater les mêmes réactions, quoique son examen eût porté sur une quantité relativement considérable d'urine (4 à 5 litres).

Kusmaül ne fournit que de rares renseignements en ce qui concerne l'élimination du mercure. Dans un cas d'intoxication mercurielle professionnelle, il ne constata, huit jours après la cessation de l'intoxication, qu'une quantité minime de mercure, bien que l'analyse eût porté sur une grande quantité d'urine. Dans un autre cas analogue on ne put pas déceler la présence du métal, quoique, six mois plus tard, lors de l'autopsie du sujet, on en trouvât en grande quantité dans le foie et dans les reins. Aussi, cet auteur admet-il que le mercure n'est pas toujours éliminé par l'urine, lorsqu'il se trouve dans l'organisme.

Overbeck (1861) est du même avis : il estime que cette élimination est soumise à des variations considérables et que, même, elle peut cesser totalement pour un certain temps. En ce qui concerne la persistance du mercure dans le corps, il arrive aux mêmes conclusions que *Waller* : c'est que son élimination hors de l'organisme procède lentement, dure certainement plusieurs mois, jusqu'à sept mois et même plus, dans certaines circonstances. D'après lui, la persistance du mercure ne dépend pas de la quantité de métal ingéré, mais d'idiosyncrasie individuelle (*Overbeck* : *Mercur und syphilis* 1861, page 230).

Vingt-cinq ans plus tard, en 1886, *Landsberg*

et *Schneider*, après une cure prolongée de mercure, auraient toujours constaté la présence du métal dans l'urine, même après la cessation du traitement ; ainsi, chez des malades qui avaient absorbé le médicament par voie buccale, ils auraient toujours trouvé du mercure dans les urines pendant les huit premiers jours consécutifs. Dans un cas, la réaction caractéristique aurait persisté encore pendant quatre semaines et, dans un autre cas, encore pendant six semaines. Les analyses portèrent sur des quantités d'urine collectée pendant quatre jours ; lorsqu'il s'était écoulé plusieurs mois après la cessation du traitement, les recherches furent toujours négatives.

Hallopeau, en 1878, relata les expériences de Mayençon et Bergeret où, après l'administration de doses isolées de 1 centigramme de mercure, l'urine contenait du métal pendant les premières vingt-quatre heures, mais, plus tard, n'en manifestait plus aucune trace. Hallopeau cite également l'expérience de Byosson dans laquelle on trouva, après une injection sous-cutanée de 20 grammes de sublimé, du mercure dans l'urine après 2 heures, après 4 heures dans la salive, mais après 24 heures l'élimination était terminée. Si, par contre, le traitement durait plus longtemps et si des doses plus considérables du médicament étaient introduites dans l'organisme, l'élimination pouvait durer des mois et même parfois se prolonger durant des années.

Schmidt (1879), qui fit porter ses recherches sur

quatorze cas, parmi lesquels on avait pratiqué sept fois des injections de sublimé, six fois des frictions d'onguent gris et administré une fois le calomel intérieurement, trouva, après chacun de ces traitements, du mercure dans l'urine. En comparant entr'eux ces trois modes de traitement, il constata que les injections de sublimé font pénétrer le mercure dans l'organisme beaucoup plus rapidement et en quantité beaucoup plus considérable que le traitement par frictions. En ce qui concerne l'administration interne du calomel, il trouva, au point de vue de la quantité et de la rapidité d'apparition du métal dans l'urine, que cette méthode donne des résultats moyens entre les deux autres. Ainsi, après injections quotidiennes de 0 gr. 20 cent. de sublimé, il trouva du mercure le jour suivant. Après administration interne du calomel, le mercure ne manifesta sa présence dans l'urine qu'au bout de quatre jours. Enfin l'application de 2 à 4 grammes d'onguent gris donne, d'après les analyses, un résultat négatif au bout de six ou sept jours, dans un cas, et positif seulement le treizième et le vingt-huitième jour ; dans un autre cas semblable il n'y avait pas de mercure le huitième jour, mais la présence du métal put être constatée dans la salive au dix-septième jour. Dans un troisième cas, le cinquième jour, on ne trouva encore pas de traces de mercure, mais bien le onzième jour seulement. On n'a pas fait d'examen durant le traitement ni dans les intervalles. Aussi ces cas ne nous apprennent-ils pas à quelle époque l'élimination du mercure commença. De même ils

ne nous donnent aucun renseignement sur la persistance du métal dans l'organisme.

En 1880 *Vajda* et *Paschkis* publièrent un vaste travail, fruit de plusieurs années d'études sur la question. Ce travail contient les analyses concernant la recherche du mercure dans 201 cas. Mais comme, dans 160 cas, il n'a été fait qu'une analyse, dans 28 cas 2 analyses, dans 6 cas 3 analyses et dans 7 cas 4 ou plus analyses, il est facile de voir que ces analyses sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer des conclusions absolument certaines, et les résultats auxquels arrivent *Vajda* et *Paschkis* peuvent ne pas paraître toujours bien fondés. Ainsi, ces auteurs admettent que le mercure se trouve aussi fréquemment dans l'urine examinée plusieurs années après la cure spécifique que dans les premières semaines qui suivent le traitement et qu'il peut persister dans l'organisme jusqu'à 13 ans encore après la cessation de son administration. En ce qui concerne la résorption du médicament et son élimination, d'après eux la qualité est d'une plus grande importance que la quantité ; car, en général, les combinaisons facilement solubles pénètrent plus aisément à travers le système circulatoire. Ils insistent ensuite sur l'importance de la quantité de mercure absorbé, mais ils n'ont pu constater aucune proportion directe entre cette quantité et la persistance du métal dans le corps. D'accord avec les auteurs qui les ont précédés, ils ont constaté que l'élimination du mercure procède très irrégulièrement. Dans 68 cas examinés

pendant le traitement, ce n'est que 30 fois que l'on a trouvé la présence du mercure dans l'urine ; et, dans les analyses faites postérieurement à la cure, dans une partie on a obtenu des résultats négatifs durant les premières semaines consécutives, tandis que 8, 12 et 13 semaines après la cessation de la cure, on a pu observer des résultats positifs.

Pour déterminer l'influence de la qualité du mercure sur son élimination, des analyses furent faites après l'emploi de la plupart des préparations hydrargyriques en usage. Ces auteurs arrivèrent ainsi à cette conclusion que : c'est la décoction de Zitmanni qui amène le plus rapidement l'élimination du mercure, savoir : déjà le jour qui suit son administration. Cette conclusion est basée sur deux cas traités avec la décoction précitée dans lesquels il n'a été fait que 2 analyses, et sur 3 analyses pratiquées dans 3 cas après injection de sublimé. Néanmoins, dans aucun cas les analyses n'ont été faites après la première injection laquelle aurait déjà pu provoquer la présence du mercure dans l'urine, mais, au plus tôt, après la deuxième injection. Dans les analyses faites après injections de calomel en raison d'une analyse par cas, sauf un cas où l'analyse a été faite 2 fois, ce n'est que 5 fois sur 13 que l'on constate la présence du mercure dans l'urine et cela après un laps de temps dont le plus court fut de dix jours.

Le nombre des injections fut généralement de trois et la quantité de mercure administrée de 0 gr. 35. Dans les cas où l'analyse fut négative, il s'était produit, la plupart du temps, un abcès ;

cependant, sans formation d'abcès on obtint un résultat négatif un et cinq jours après l'injection. Les auteurs en concluent que, après injection de calomel, le mercure apparaît dans l'urine plus tard qu'après l'usage des préparations précitées.

Après administration interne de sublimé, ce n'est qu'après onze et douze jours que se manifesta l'élimination et cela lorsque 11 cc. de sublimé furent employés. Dans d'autres cas, après administration de sublimé pendant un mois, on ne constata pas de traces de mercure dans l'urine. Dans la cure par frictions avec onguent mercuriel, le métal ne put être décelé dans deux cas que trois jours après la seconde friction, et dans un troisième cas qu'après la septième application seulement. En employant les frictions on put constater, pendant et après le traitement, la présence du mercure plus fréquemment que lorsqu'on s'était servi d'autres préparations. Après injection de sublimé, par contre, on trouva plus souvent dans les urines qu'après la cure par frictions du mercure durant la période de traitement. Au contraire, les injections de sublimé ne firent constater que plus rarement la présence du métal dans la période consécutive au traitement. En ce qui concerne l'évolution chronique de la syphilis, Vajda et Paschkis estiment que la cure par frictions est la méthode de traitement qu'on doit préférer, car c'est d'elle qu'on doit attendre l'action la plus durable ; par contre, la cure par frictions serait inférieure au traitement par les sels de mercure facilement solubles, lorsqu'il s'agit de provoquer une

action rapide. Pour comparer les différentes méthodes de traitement, ces auteurs se basent, comme on peut le voir par ce qui a été dit ci-dessus, sur un matériel très limité, spécialement en ce qui concerne la thérapeutique par les injections mercurielles.

(1880) *Oberlander*, par ses recherches sur l'élimination et la persistance du mercure dans l'organisme en arrive à conclure qu'on peut déterminer la présence du métal dans l'urine cent quatre-vingt-dix jours encore après la cessation du traitement, et que l'élimination est accompagnée d'exacerbation, de rémissions ainsi que de temps d'arrêt complets ; ces temps d'arrêt peuvent durer tantôt huit à dix jours, tantôt, plus courts, de douze à vingt-quatre heures. D'accord avec *Oberlander*, *Schuster* (1882) croit qu'il est impossible de constater une régularité dans l'élimination du mercure, mais que cette élimination évolue avec des temps d'arrêt qui peuvent durer plus ou moins longtemps ; contrairement à l'opinion de *Vajda* et *Paschkis*, il ne trouva pas aussi fréquemment du mercure dans l'urine, et, d'autre part, il n'a pas observé une persistance aussi durable dans l'organisme que ces derniers auteurs. Sur cinquante-deux analyses d'urine qui furent faites principalement après des frictions, vingt seulement donnèrent un résultat positif ; les autres donnèrent un résultat négatif. C'est, au plus tôt, sept, huit ou douze jours après le traitement que la présence du mercure se manifesta. D'après *Schuster*, la durée de la persistance observée par *Vajda* et *Paschkis*, n'a point comme cause le mer-

cure qui avait été ingéré par l'organisme plusieurs années auparavant, au courant d'un traitement spécifique, mais fut provoquée par l'absorption par voies respiratoires des patients qui étaient restés longtemps dans un hôpital spécial pour syphilitiques.

Contre tous les résultats obtenus et précités on peut cependant relever, avec Nèga, l'objection suivante : c'est que, dans la plupart des cas, il n'a été fait que des analyses isolées et que le fait qu'on a obtenu un résultat négatif ne démontre pas qu'une analyse, faite ultérieurement au traitement, n'aurait pas donné un résultat positif. De même *Nèga* (1884), en opposition avec Schuster, a pu constater la présence du mercure dans l'urine durant un traitement hydrargyrique. Ainsi, chez tous les sujets soumis à un traitement prolongé, 15 à 24 frictions, il a déterminé, par des analyses répétées, la présence du métal dans l'urine pendant le traitement. De même, pendant les trois premiers mois consécutifs à la cure, il a réussi à déceler du mercure dans l'urine, pourvu que les frictions aient été abondantes en quantité.

Ces analyses furent faites principalement après des frictions d'onguent gris, d'oléate de mercure, de sapo-mercurial (pharmacopée allemande). Après frictions avec sapo-mercurial sur huit patients, 18 analyses sur 66 donnèrent un résultat négatif. Dans la plupart des cas, le mercure ne se manifestait qu'après 2, 3 ou 5 frictions. Après frictions à l'onguent gris sur neuf patients, il obtint dans 47 cas,

un résultat positif et, dans 3 cas, un résultat négatif. De 10 analyses faites un mois après le traitement, six donnèrent un résultat positif, et quatre un résultat négatif. Les frictions à l'oléate de mercure, sur 210 analyses fournirent 124 fois un résultat positif et 86 fois un résultat négatif. Ainsi donc, par la méthode cutanée, le mercure peut, de même que par la méthode des injections, apparaître déjà au bout de 24 heures dans l'urine. Par conséquent, la résorption par la peau est des plus rapides. Néanmoins, fréquemment, on n'a pu constater la présence du métal avant la 2^e, 3^e ou 5^e friction, probablement parce que la résorption par cette méthode procède graduellement et parce que les quantités sont trop minimes pour pouvoir être décelées, tandis que les injections introduisent plus rapidement des quantités plus considérables de métal dans la circulation.

En conformité avec l'auteur précité, *Welanders* (1886), en ce qui concerne l'absorption et l'élimination du mercure, arrive, sur les points principaux à des conclusions identiques. Cet auteur fit des recherches soigneuses et détaillées en 1886; ses recherches l'amènèrent à conclure que, quelle que soit la forme sous laquelle le mercure a été introduit dans l'organisme, sa présence se manifeste dans les urines dès le premier jour. Néanmoins, des cas se présentèrent également, dans lesquels, malgré des frictions quotidiennes d'onguent mercuriel, il ne put déterminer la présence du métal jusqu'au 4^e et même jusqu'au 8^e jour. Par contre, après des injections de sublimé et, pour quatre sujets, injections de forma-

midate de mercure, et pour un sujet injections de calomel, le mercure s'élimina en quantité notable, déjà au bout d'une heure et une heure et demie. Néanmoins, après injection de 20 centigrammes de calomel, il n'y avait pas encore trace de mercure dans l'urine au bout de huit heures; mais ce fut seulement au bout de 18 à 20 heures que le métal manifesta sa présence, laquelle était encore très nette après six jours. Dans toutes les analyses ultérieures on constata que ce traitement, par injections de calomel, amène l'élimination de quantités de mercure plus considérables que toutes les autres méthodes analogues et, un mois encore après le traitement, on peut encore trouver le métal dans l'urine. Après les injections de sublimé, le mercure peut être décelé encore pendant un mois, et après les injections de formamidate encore au bout de deux mois.

En se basant sur ses expériences Welandér en arrive à conclure que le mercure en injections, sous l'une ou l'autre de ces formes, est absorbé rapidement et en grande quantité. Par contre, *Kopp* (1885), cinq semaines après une cure au formamidate de mercure, n'a plus pu constater la présence du métal dans l'urine. Dans le mode d'administration interne, Welandér a trouvé du mercure dans l'urine au bout de quatre et sept heures. Il considère que le nombre de ses expériences, à ce sujet, est trop minime pour servir à des conclusions certaines. Néanmoins il estime qu'il est probable que l'élimination du mercure hors de l'organisme soit la plus rapide lorsque

ce médicament est administré sous forme d'injections sous-cutanées. Aussi, d'après cet auteur, la méthode d'injections est celle la plus sûre lorsqu'on veut obtenir une action rapide, car la rapide élimination démontre la rapide absorption. En ce qui concerne la périodicité ou les temps d'arrêt de l'élimination, il est persuadé contrairement à la plupart des auteurs antérieurs, que le métal est éliminé régulièrement et continuellement aussi longtemps que le corps en contient. En effet, sauf de rares exceptions, il a toujours trouvé du mercure dans ses analyses, dans tous les cas où l'on avait des raisons pour croire à la présence du métal dans l'organisme. Les résultats contradictoires concernant l'absorption et l'élimination du mercure, reposent d'après lui sur la défectuosité des méthodes employées. Il tend également à croire qu'il y a une certaine régularité dans la quantité de mercure éliminée. Quoique sa méthode d'expérimentation ne puisse permettre aucune détermination absolue, il estime néanmoins que l'évaluation approximative lui permet de conclure que la quantité de mercure éliminée est en proportion directe avec la quantité de mercure qui se trouve dans le corps.

Plus le moment de l'examen de l'urine était rapproché du moment de la cessation du traitement, plus la quantité de mercure éliminée était considérable, et cela d'une façon constante. Le fait que le mercure est éliminé tantôt plus vite, tantôt plus lentement repose, d'après Welandér, sur la quantité plus ou moins grande de métal introduite dans

le corps. Une petite quantité est éliminée plus vite, une grande quantité est éliminée lentement et la qualité ne jouerait aucun rôle à ce propos. En ce qui concerne le temps pendant lequel le mercure peut persister dans le corps, il croit que, dans la règle, cette persistance est de quatre à six mois ; cependant il en a trouvé dans l'urine encore au bout de sept mois.

Autant les premiers auteurs qui se sont occupés de la question étaient d'accord dans leur affirmation concernant l'inconstance du mercure dans les urines, autant semblent concorder les expériences faites dernièrement à propos de la constance et de la persistance de ce même phénomène. Ainsi Landsberg et Watrazsewski sont arrivés à des résultats qui s'accordent, dans les points principaux avec ceux de Nega et Welander. Les recherches de Landsberg (160 analyses dans vingt-deux cas), la plupart du temps après injections de calomel, démontrent que, dans le traitement avec les doses ordinaires, on constate la présence constante du mercure dans l'urine. Le mercure fait son apparition au bout de 16 à 24 heures après une injection de calomel ; la quantité éliminée atteint son maximum du troisième au cinquième jour, maximum auquel elle se maintient avec de petits écarts durant plusieurs semaines. Puis cette quantité diminue, avec des oscillations considérables, jusqu'à ce qu'on ne puisse plus constater la présence du mercure. Si, selon Landsberg, on fait de nouvelles injections alors que l'élimination est encore constante, ces

injections n'ont aucune influence sur le processus d'élimination, mais seulement sur la persistance du métal dans l'organisme; l'élimination constante dure plus longtemps; mais si des injections nouvelles sont faites plus tard la quantité qui s'élimine remonte au maximum.

Au point de vue de la persistance, il a trouvé dans un cas, après 6 injections, du mercure au bout de deux mois, dans un autre cas encore au bout de 12 à 13 mois, encore que le mercure ne se présentât qu'en quantité très minime. Dans quelques analyses il n'y en avait pas trace.

Lewi, dans sa thèse (1889), rapporte 31 analyses faites chez cinq malades soumis aux injections de salicylate de mercure. L'auteur, 48 heures après une injection de 0 gr. 05 de sel, trouva déjà du mercure dans l'urine. La quantité de métal éliminée était minime durant les premiers jours, augmentait rapidement, puis demeurerait constante pendant quelques jours consécutifs.

En 1893, *Linden* publia le résultat de ses recherches soigneuses et détaillées. Il rapporte 32 observations, et chaque observation comporte un certain nombre d'analyses (au minimum 6). Voici quelles furent les conclusions de ses recherches :

« Dans une cure mercurielle, le mercure est éliminé d'une manière régulière, aussi longtemps qu'il en existe dans l'organisme. La quantité d'Hg. excrétée dépend de la proportion de mercure employée et du temps plus ou moins long qui s'est écoulé depuis la cessation du traitement. Après une

injection de salicylate de mercure, on voit apparaître très rapidement le mercure dans l'urine, déjà au bout de quelques heures ; il y est en grande quantité pendant le premier et le second jour, il diminue ensuite rapidement, et d'ordinaire, on ne le retrouve plus au commencement de la deuxième semaine.

Après une cure d'injections, ou si l'on administre une grande proportion de salicylate de mercure dans un temps relativement court, on peut constater la présence du mercure dans l'urine, après un laps de temps notablement plus long qu'après une simple injection ; la proportion de mercure se maintient élevée jusqu'à la fin de la première semaine où elle commence à diminuer ; mais elle peut quelquefois aussi manquer après l'injection d'une faible dose de 0,05 centigrammes. Pendant les semaines suivantes, la diminution continue ; cependant on peut encore constater la présence du mercure pendant la 4^e semaine, dans la proportion de 70 p. 100. Dans le deuxième mois, au contraire, on ne le trouve plus que dans la proportion de 24 p. 100 dans toutes les analyses. Après une cure de frictions, le mercure n'apparaît que beaucoup plus tard dans l'urine, c'est-à-dire après une ou deux semaines de traitement ; mais ensuite on le trouve pendant toute la durée de la cure, et on peut constater sa présence 4 semaines au moins encore après la cessation du traitement.

Après un traitement interne, le mercure apparaît dans l'urine aussi beaucoup plus tardivement qu'après une cure d'injections, seulement vers le cinquième ou le sixième jour et en proportions

notablement plus faibles; l'auteur a pu déceler sa présence dix-neuf jours après la fin du traitement.

Pour avoir une action rapide et durable sans provoquer d'hydrargyrose, Linden emploie le salicylate de mercure à la dose de 10 centigrammes, et fait les trois à quatre premières injections à des intervalles de quatre à cinq jours; les injections suivantes à des distances de sept à neuf jours.

En 1893, *Welander* publia, dans les *Archives de Dermatologie u. syphilis*, les résultats obtenus dans 135 cas de syphilis traités par des onctions d'onguent mercuriel. Dans tous ces cas, l'absorption du métal se manifesta 20, 25 et 30 jours après la première application. Il trouva encore du mercure dans les urines durant le deuxième mois qui suivit la cessation du traitement.

Bardescu, en 1894, après administration de mercure, sous forme de fumigations de cinabre, constata que le métal s'éliminait immédiatement par l'urine, et avec un maximum dans les deux premières heures, il trouva dans chaque miction de 12 à 14 milligrammes. Dans les 24 heures, chaque miction renfermait, en moyenne, 4 milligrammes. La quantité totale de mercure qui s'éliminait dans les 24 heures à la suite d'une fumigation de 20 grammes de cinabre était, en moyenne, de 65 milligrammes. L'auteur ne nous dit pas combien de temps encore après la cessation du traitement le mercure s'éliminait.

Au Congrès des naturalistes et des médecins allemands ouvert à Aix-la-Chapelle, du 16 au

22 septembre 1900, *Schræder* donna le résultat de ses analyses — 100 environ — faites après frictions à l'onguent mercuriel. Dans tous les cas, sauf une seule exception, on a constaté, par litre, une proportion de mercure variant de 0,001 à 0,004. Ses résultats l'amènèrent à conclure que l'élimination est plutôt tout-à-fait arbitraire et n'est pas en proportion des doses, ni constante. Par exemple, dans une série de cas, après l'emploi d'une grande quantité d'onguent gris, on a trouvé moins de mercure dans l'urine qu'à la suite de l'emploi de doses moindres. D'autre part, mais seulement dans un cas, malgré 35 frictions représentant 180 grammes d'onguent gris, on ne pouvait pas déceler la plus petite trace de mercure ; par contre, quelques jours plus tard, après quelques douches chaudes, on trouva 0,0023 par litre.

Deux ans auparavant, au Congrès des naturalistes et des médecins allemands également, Shuster fit remarquer qu'il existe des cas où, malgré une cure de frictions faites régulièrement, on ne trouve pas trace de mercure dans les urines.

En 1901, *Oppenheim* fit paraître un article dans les archives de dermatologie où il indiquait les conclusions suivantes, conséquences de ses recherches. Le mercure, après une cure d'injections, apparaît plus tôt dans les urines qu'après une cure par frictions ; mais, par contre, après une série de frictions, la persistance du métal dans l'organisme est de plus longue durée.

La même année, au congrès dermatologique de

Vienne (novembre 1901), *Ehrmann* signala un malade chez lequel 20 frictions d'onguent mercuriel ne firent pas apparaître trace de mercure dans les urines; chez un autre syphilitique il fallait 12 injections de sublimé pour faire apparaître les réactions du métal; ce malade auquel auparavant on avait administré 130 frictions en deux ans, n'en eut pas moins des accidents cérébraux graves.

Mracek, dans la même société, rapporte l'histoire d'un syphilitique couvert de lésions maculo-papuleuses; chez lequel on institua le traitement par les frictions. Au cours du traitement on ne trouva, à aucun moment, trace de mercure dans l'urine, et cependant, en moins de deux ans, près de 400 frictions furent faites en diverses périodes; l'évolution de la maladie sembla prouver le peu d'action du mercure, car d'autres accidents survinrent, cutanés et osseux, dont quelques-uns fort graves.

Prenant la parole à ce moment, *Newman* rapporta un cas analogue : Il s'agit d'un confrère syphilitique qui, au cours de la deuxième année, était atteint de nodosités frontales et d'ulcérations du voile du palais; ce malade avait fait auparavant plus de 200 frictions hydrargyriques; il les reprit d'ailleurs sans le moindre résultat,

Telles sont en résumé, les opinions des principaux auteurs qui, jusqu'à nos jours, se sont occupés de cette question.

Pour nous en faire une idée plus nette, et pour pouvoir facilement comparer leurs résultats à ceux que nous avons pu nous-même obtenir nous les

résumerons en trois tableaux synoptiques. Dans un premier tableau nous indiquerons les moments d'apparition du mercure et sa persistance dans l'urine après une seule injection.

Un deuxième tableau nous indiquera combien de jours après le début d'une cure le mercure a manifesté sa présence dans l'urine, et cela suivant les divers modes de traitements.

Un troisième tableau nous montrera la durée de persistance du mercure, après une cure de trois semaines à un mois.

PREMIER TABLEAU

*Moment de l'apparition et durée de la persistance d'Hg
après une seule injection*

Mode d'administration d'Hg	Temps écoulé avant l'apparition d'Hg dans l'urine	Durée de persistance dans urine	Auteurs
1 injection sublimé	2 heures.	24 heures.	Hallopeau.
— calomel	16 heures.	plusieurs semaines	Landsberg.
— Salicyl. d'Hg	48 heures.	plusieurs jours.	Lewi.
— —	5 à 6 heures.	6 à 8 jours.	Linden.

Nous voyons ainsi que, d'après les auteurs précités, le temps écoulé avant l'apparition du mercure après une seule injection varierait de 2 heures à 48 heures et que la persistance du médicament varie elle-même de 24 heures à plusieurs semaines.

DEUXIÈME TABLEAU

*Moment d'apparition d'Hg après le début
du traitement*

Mode d'administration d'Hg	Temps écoulé avant l'apparition d'Hg dans l'urine	Auteurs
Pilules.	5 à 6 jours.	Linden.
Frictions d'onguent mercuriel.	12 jours.	Schmidt.
	7 à 12 jours.	Schuster.
	1 jour.	Welanders.
	8 jours.	Linden.
Injections calomel.	4 jours.	Schmidt.
	1 heure à 2 heures.	Welanders.
Injections sublimé.	24 heures.	Schmidt.
	1 heure à 2 heures.	Welanders.

Après une cure, le mercure apparaîtrait au bout d'un temps qui varie de 24 heures à 12 jours. Mais c'est après les injections que l'apparition serait la plus rapide. Dans la cure par frictions elle serait plus tardive, et nous voyons qu'à ce point de vue l'absorption par le tube digestif tiendrait le milieu entre les deux autres traitements:

TROISIÈME TABLEAU

*Persistance du mercure après une cure
de 3 semaines à un mois*

Mode d'administration d'Hg	Durée de persistance d'Hg	Auteurs
Pilules.	1 à 6 semaines. 20 jours.	Landsberg. Linden.
Frictions.	Des années. 1 ou 2 mois. De 2 à 3 mois. 1 mois. 1 mois 1/2. 2 à 7 mois. 130 jours.	Vadja et Paschkis. Schuster, Néga. Linden. Welanders. Overbeck. Oberlander.
Injections.	Momentanée. De 2 à 6 mois. De 2 à 10 mois. 1 mois	Hallopeau. Welanders. Landsberg. Linden (salicylate d'Hg).

Ce serait donc après une cure de frictions que le mercure persiste le plus longtemps (de 1 mois à plusieurs années). Après un traitement par injections il persiste généralement moins longtemps (de 1 à 6 mois) et, après un traitement interne, moins longtemps encore (de 1 à 6 semaines).

CHAPITRE II

Procédés de recherche

Avant de passer à nos recherches personnelles, nous décrirons les principaux procédés employés pour déceler de minimes quantités de mercure dilué dans une assez grande masse de liquide. Ils se rattachent, pour ainsi dire, tous, à la méthode électrolytique qui consiste à faire déposer le mercure sur une lame de métal et à le faire ensuite volatiliser dans un tube.

Nous ne donnerons que pour mémoire le procédé de Ludwig qui, pour être plus long et plus délicat que les autres, n'en est pas pour cela plus sensible.

1. PROCÉDÉ DE LUDWIG.

Ce procédé consiste à faire agir de la poussière de zinc (3 grammes environ) sur de l'urine acidifiée (500 cc.). Après une action d'une demi-minute à 50°

ou 60°, le zinc est lavé avec de l'eau, desséché à 60° et introduit dans un tube en verre difficilement fusible, de 8 à 10 millimètres de diamètre. On place ensuite par dessus le zinc un petit tampon d'amiante, puis une couche d'oxyde de cuivre en gros grains et enfin de la poussière de zinc sèche et un autre tampon d'amiante, en s'arrangeant de façon qu'il reste un petit espace entre le zinc chargé de mercure et l'amiante. Le tube est étiré supérieurement en une pointe capillaire de 1 à 1 millimètre 1/2 de diamètre, terminée par un petit renflement en forme de bourrelet destiné à fixer un tube en caoutchouc. Le tube ainsi préparé, étant posé horizontalement, on lui donne quelques coups légers afin qu'il se forme au-dessus du zinc un petit espace vide; puis l'on chauffe d'abord la portion où se trouvent l'oxyde de cuivre et le zinc pur (mais sans faire fondre ce dernier), et celle occupée par le zinc chargé de mercure. Au bout de dix à quinze minutes, on trouve le mercure dans la partie capillaire. On coupe le tube à une faible distance de cette dernière partie, On introduit alors un peu d'iode dans le petit entonnoir produit par cette section. On fait passer un courant d'air sur l'iode à l'aide d'un aspirateur mis en communication avec le tube de caoutchouc fixé à l'autre extrémité, jusqu'à ce qu'il se soit formé un dépôt d'iodure de mercure.

Furbinger remplace, dans le procédé de Ludwig, le zinc par du laiton.

2. PROCÉDÉ DE MAYER

On évapore 500 à 1.000 cc. d'urine ; on ajoute au résidu un mélange de 30 grammes d'hydrate de chaux sec et de 15 à 20 grammes de chaux caustique sèche non éteinte, et on réduit le tout en poudre fine que l'on mélange intimement. Puis on prend un tube en verre de 50 à 60 centimètres de longueur et de 3 à 3,5 centimètres de diamètre et étiré à un bout en une pointe longue et fine ; dans ce tube on introduit d'abord un tampon d'amiante peu serré, que l'on pousse tout près de la partie étroite, puis un mélange de 15 grammes d'hydrate de chaux et de 10 grammes de chaux non éteinte ; on met ensuite le résidu de l'urine mélangé de chaux, puis un autre mélange de 15 grammes d'hydrate de chaux et de 10 grammes de chaux non éteinte et, enfin, un nouveau tampon d'amiante long de 3 à 4 centimètres. Avec de l'amiante on fixe ce tube à peu près hermétiquement, par sa partie étirée, dans un tube à combustion long de 50 centimètres, qui renferme, à environ 16 centimètres du point de réunion, un tampon d'amiante peu serré, puis une couche d'oxyde de cuivre. Les deux tubes sont enveloppés d'une feuille de cuivre et placés dans un fourneau à combustion ; le tube à combustion est mis en communication avec un aspirateur. On commence à chauffer le tube le plus gros par sa partie postérieure, de façon que l'hydrate de chaux ne perde pas toute son eau et, en même temps, on fait passer à travers l'appareil

un courant d'air d'abord intense, et ensuite plus faible. La distillation terminée, on enlève le gros tube, on remplit le tube à combustion aux deux extrémités, avec de l'oxyde de cuivre; on y adapte un récipient et on le chauffe. Il doit se rassembler dans ce dernier de l'eau pure et du mercure à l'état de gouttelettes qu'après élimination de l'eau on transforme en biiodure,

3. PROCÉDÉ DE MAYENÇON ET BERGERET

Ces auteurs enroulent un fil de platine autour d'un gros clou de fer, et plongent l'appareil dans la liqueur suspecte, préalablement acidulée. Le fil de platine ne tarde pas à se recouvrir de mercure métallique. On le lave et, après l'avoir séché, on le soumet à l'action du chlore gazeux; puis on le frotte sur un papier humide, trempé dans une solution d'iodure de potassium; les contacts du fil de platine ainsi chargé de chlorure mercurique sont marqués par un trait rouge sur le papier ioduré par suite de la formation d'iodure mercurique.

4. PROCÉDÉ DE A. JOLLES

Jolles place dans l'urine acidifiée de l'or granuleux (préparation de l'or granuleux, voir *Wiener Medizinische Press.* 1895), puis verse dans le liquide 1 à 3 cc. d'une solution saturée de chlorure de zinc; il chauffe ensuite en agitant le mélange. Le mercure précipité s'unit, à l'état naissant, à l'or qui se trouve

au fond du vase. On décante le liquide et on lave l'amalgame avec de l'eau distillée. On ajoute ensuite quelques gouttes d'acide nitrique concentré chaud, qui dissout le mercure. On étend alors cette solution avec quelques gouttes d'eau distillée, et on verse le tout dans un verre à réactif. La quantité de liquide est alors de 1 à 1 1/2 cm. c. On ajoute à peu près la même quantité d'une solution saturée de chlorure de zinc récemment préparée. Il se produit un trouble net.

Cette méthode permet de reconnaître la présence de 0,0002 de mercure dans 100 cc. d'urine. Pour l'analyse quantitative, il suffit de peser l'or amalgamé, et ensuite l'or, après en avoir séparé le mercure

5. PROCÉDÉ DE CAZENEUVE

M. Cazeneuve se sert d'un entonnoir à longue tubulure inférieure, portant un robinet qui permet de régler l'écoulement de l'urine acidifiée. Dans la partie de la tubulure qui précède le robinet, on dispose un petit manchon formé d'un fragment de toile métallique en laiton, enroulée en cylindre de 0^m10 de long environ. Le mercure se dépose sur la toile. Un fil de cuivre permet de retirer le manchon de laiton, qu'on lave à l'éther, sèche à l'air libre et introduit ensuite dans un tube fermé à un bout et effilé à l'autre extrémité; on chauffe, un anneau mercuriel se forme dans la partie effilée; il devient rouge quand on volatilise de l'iode dans le tube.

6. PROCÉDÉ PAR LA PILE BUNSEN

Ce procédé, n'est, en somme, que le procédé de Mayençon et Bergeret modifié par l'adjonction à l'appareil d'une pile Bunsen de trois ou quatre éléments ou d'un appareil galvanique de même intensité de courant. On choisit comme cathode sur lequel le mercure doit se déposer, une baguette d'or de 2 millimètres environ d'épaisseur et de 6 à 10 centimètres de longueur et comme anode un fil de platine de même grosseur ; on les place à 2 ou 4 centimètres l'un de l'autre dans l'urine et l'on fait durer l'expérience pendant 24-48 heures. Le cathode recouvert de mercure est ensuite bien lavé à l'eau, desséché et introduit dans un tube de verre de 20 centimètres de longueur, n'ayant pas plus de 5 millimètres de diamètre intérieur, fermé inférieurement et étiré supérieurement en une pointe mousse ; on chauffe ; le mercure se volatilise et on fait en sorte qu'il vienne se produire à 3 ou 4 centimètres de la pointe de la baguette. On coupe ensuite le tube de verre un peu au-dessous du point occupé par le mercure, on introduit un peu d'iode, on ferme à la lampe l'autre extrémité de ce dernier et, en chauffant avec précaution sur une petite flamme on pousse l'iode jusqu'au mercure : il se forme alors un dépôt d'iodure de mercure.

Ce dernier procédé est celui que M. Boulud a préféré employer avec quelques modifications (des-

truction de la matière organique avec chlorate de potasse et acide chlorhydrique, etc.); il est, d'une part, assez sensible pour déceler de minimales quantités de mercure et, d'autre part, grâce au courant fourni par la pile, la réaction marche plus vite.

Nous conseillerons également d'employer le procédé de M. Cazeneuve; ce procédé, par sa simplicité est à la portée de tous les praticiens et point n'est besoin d'être chimiste pour arriver à des résultats pratiques.

CHAPITRE III

Recherches personnelles

Dans nos recherches, nous nous sommes efforcé de nous entourer de toutes les garanties nécessaires en pareil cas. Les injections ont été faites soit par le chef de clinique, soit par l'interne de service; les frictions étaient administrées par l'infirmier qui s'assurait également de l'ingestion du médicament. Pour être sûrs que l'urine analysée était bien celle de l'heure indiquée, les malades étaient surveillés au moment de la miction.

Le premier jour de l'administration du médicament les urines étaient recueillies à cinq reprises différentes, dans autant de bocalx. Le mercure étant pris à 7 heures du matin, on faisait une première prise d'urine à 10 heures, une deuxième à midi, une troisième à 2 heures, une quatrième à 6 heures, une cinquième prise réunissait les urines de la nuit; le lendemain et les jours suivants, on recueillait dans un seul vase les urines de toute la journée.

Nos résultats ont été condensés en quatre tableaux synoptiques. Un premier tableau nous indique les résultats obtenus par un traitement aux pilules de protoiodure d'Hg; un deuxième, ceux obtenus après l'administration interne de bichlorure d'Hg.; un troisième, ceux obtenus après des frictions d'onguent mercuriel; un quatrième enfin, ceux obtenus après des injections de biiodure d'Hg.

Chaque tableau est divisé en six colonnes où sont mis en regard : 1° les malades traités; 2° la date d'administration du médicament; 3° le mode d'administration et la quantité d'Hg. employée; 4° l'heure de la friction, de l'ingestion ou de l'injection; 5° l'heure de l'apparition d'Hg. dans les urines; 6° la durée de persistance de ce métal dans l'organisme.

La plupart des auteurs précités se sont surtout occupés d'analyses faites après une *cure*, et tous à peu près sont d'accord pour reconnaître la longue persistance du mercure dans l'urine; mais, par contre peu d'analyses ont été faites après une administration isolée; aussi nous sommes-nous attaché à faire porter nos recherches sur ce dernier point et voici la question que nous avons essayé de résoudre : *Combien de temps, après l'administration isolée d'une seule dose de médicament, le métal a-t-il mis pour apparaître dans les urines, et quelle a été dans ce cas la durée de sa persistance ?*

1. PILULES DE PROTOIODURE

Sujet	Date	Mode d'administration	Heure de l'admin.	Heure de l'apparition du mercure	Durée de la persistance du mercure
Ste-Marguerite n° 10	19 Juillet 1902	Pilules 6 centigrammes	7 h. matin	10 heures matin	5 jours
Ste-Camille n° 16	14 Mai 1902	Pilules 6 centigrammes	7 h. matin	10 heures matin	5 jours
Ste-Marguerite n° 18	10 Juillet 1902	Pilules 6 centigrammes	7 h. matin	2 heures	4 jours
Ste-Camille n° 16	18 Août 1902	3 Pilules soit 9 centigr.	7 h. matin	10 heures	2 jours
Ste-Camille n° 2	21 Mai 1902	2 pilules soit 6 centigr.	7 h. matin	10 heures	3 jours

2. PILULES DE BICHLORURE D'Hg

Sujet	Date	Mode d'administration	Heure de l'admin.	Heure de l'apparition du mercure	Durée de la persistance du mercure
Ste-Camille n° 7	23 Avril 1902	Pilules 2 centigrammes	8 h. matin	4 heures	2 jours
Ste-Camille n° 8	28 Janvier 1902	Pilules 2 centigrammes	8 h. matin	midi	4 jours
Ste-Camille n° 6	30 Avril 1902	Pilules 4 centigrammes	8 h. matin	10 heures	4 jours
Ste-Camille n° 1	25 Avril 1902	Pilules 2 centigrammes	8 h. matin	8 heures le lendemain matin	1 jour

3. FRICTIONS A L'ONGUENT MERCURIEL

Sujet	Date	Mode d'administration	Heure de l'admin.	Heure de l'apparition du mercure	Durée de la persistance du mercure
Ste-Camille n° 2	14 Juillet 1902	1 friction 5 grammes	7 heures	6 heures soir	1 jour
St-Alexandre n° 20	25 Avril 1902	1 friction 5 grammes	10 heures	1 heure	1 jour
Ste-Camille n° 3	2 Juin 1902	1 friction 5 grammes	10 heures	midi	8 jours
Ste-Camille n° 13	17 Août 1902	1 friction 5 grammes	7 heures	10 heures	5 jours
Chazeaux 2 ^e étage n° 5	14 Octobre 1903	1 friction 5 grammes	7 heures	midi	4 jours
Chazeaux 1 ^{er} étage n° 17	1 ^{er} Septembre 1903	3 frict. { 5 gram. 10 — 10 —	7 heures	? ? 5 jours	traces
Ste-Camille n° 11	Mai 1903	4 grammes 5 — 10 —	7 heures	?	?

4. INJECTIONS DE BIODURE

Sujet	Date	Mode d'administration	Heure de l'admin.	Heure de l'apparition du mercure	Durée de la persistance du mercure
Ste-Camille n° 13	17 Juin 1902	Injection 2 cent. sous-cutanée	8 heures	2 heures	6 jours
Ste-Camille n° 21	7 Juillet 1902	Injection 2 cent. intra-musculaire	8 heures	2 heures	3 jours
Chazeaux 1 ^{er} étage n° 18	10 Sept mbre 1903	Injection 2 cent. intra-musculaire	7 heures	midi	3 jours
Chazeaux 1 ^{er} étage n° 8	2 Octobre 1903	Injection 2 cent. intra-musculaire	7 heures	7 heures le lendemain matin	4 jours

5. INJECTION D'HUILE GRISE

Sujet	Date	Mode d'administration	heure de l'admin.	heure de l'apparition du mercure	durée de la persistance du mercure
Ste Camille n° 13	21 mai 1902	Huile grise 5 gouttes	8 heures	10 heures	5 jours
Chazeaux 1 ^{er} étage n° 20	2 juin 1903	Huile grise 5 gouttes	8 heures	midi	4 jours

6. INJECTION DE CALOMEL

Sujet	Date	Mode d'administration	heure de l'admin.	heure de l'apparition	durée de la persistance du mercure
Ste Camille n° 8	14 avril 1902	Injection 5 centig.	8 heures	10 heures	4 jours
St Alexandre n° 15	14 avril 1902	Injection 5 centig.	8 heures	10 heures	3 jours

Il serait difficile, pour ne pas dire impossible, d'extraire de ces expériences quelques conclusions. La seule qui s'impose est la variabilité très grande des résultats obtenus. Cependant, peut-être serait-il possible de condenser en quelques propositions les résultats les plus importants ou les plus imprévus.

1° En règle générale (sauf de très rares exceptions), le mercure apparaît dans l'urine avec une grande rapidité, de 2 à 6 heures après pour les pilules, 5 à 7 heures après pour les frictions, à peu près autant pour les injections solubles, deux heures seulement après pour les injections insolubles. Nous remarquerons ces deux faits qui paraissent paradoxaux :

a) Que les injections ne font pas apparaître le mercure plus vite que les frictions.

b) Que le métal apparaît plus vite après une injection de sel insoluble qu'après une injection de sel soluble (2 heures après).

2° La durée d'élimination du mercure par les urines semble osciller de 1 à 8 jours. Nous n'avons, en effet, qu'à nous reporter à nos tableaux précédents pour constater qu'après administration interne, l'élimination dure de 1 à 5 jours; après frictions de 1 à 8 jours; après injections de 1 à 6 jours. La moyenne est ainsi de 3 à 5 jours, quel que soit le mode d'administration.

3° La plus grande variabilité a été notée après les frictions. Dans ce dernier cas, le mercure apparaît de 2 heures à 3 jours après la friction et peut persister de 1 à 8 jours, *ou même ne pas apparaître du tout*. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce dernier point.

4° Après injections de sel insoluble de mercure, ce métal n'a pas été plus long à s'éliminer que par les autres modes d'administration.

Notre quatrième tableau nous donne, en effet, une durée qui n'a jamais dépassé 5 jours.

CHAPITRE IV

Déductions thérapeutiques

Nous nous poserons tout d'abord cette question :

1. L'ÉLIMINATION DU MERCURE SE FAIT-ELLE D'UNE FAÇON RÉGULIÈRE?

A ce sujet les auteurs que nous avons cités émettent diverses opinions. Vajda et Paschkis, Welanders et Nega sont d'accord pour dire que l'élimination est régulière. Si quelques auteurs ont constaté l'irrégularité, Welanders estime que de tels résultats tiennent à la défectuosité des méthodes employées dans leurs analyses. Vajda et Paschkis ont bien obtenu quelques résultats négatifs à la suite d'injections mercurielles ; mais ces résultats, pensent-ils, tiennent à ce qu'il s'était formé, le plus souvent, un abcès à l'endroit de la piqûre, abcès qui rendrait impossible l'absorption du médicament et par cela même son élimination hors de l'organisme.

Overbeck, Oberlander, Schuster estiment le contraire ; ils ont trouvé, en effet, dans leurs recherches, que l'élimination du mercure subissait des exacerbations, des rémissions et même des temps d'arrêt complet. Kusmaül rapporte un cas d'intoxication mercurielle, professionnelle où il ne put déceler la présence du métal dans l'urine et, cependant, six mois plus tard, lors de l'autopsie du sujet, on en trouva en grande quantité dans le foie et dans les reins. Ainsi, certains organes sembleraient-ils pouvoir retenir le mercure et empêcher, pendant un certain temps, son élimination de se faire régulièrement.

Nos expériences nous permettent de dire que l'élimination est le plus souvent régulière lorsqu'on fait une ingestion, une friction ou une piqûre isolée. M. Boulud, qui a pris les plus grands soins dans ses recherches analytiques, a toujours trouvé que le mercure s'éliminait avec une certaine régularité, sauf dans deux cas cités plus haut où ses résultats furent absolument négatifs.

2. CERTAINS ADJUVANTS PEUVENT-ILS FAVORISER L'ÉLIMINATION DU MERCURE ?

D'après Schröder les douches chaudes sembleraient favoriser l'absorption du métal administré sous forme de frictions. Dans un cas, en effet, trente-cinq frictions, représentant 180 grammes d'onguent, avaient été faites sans qu'on puisse déceler le médicament dans l'urine ; mais, quelques jours plus tard,

des douches chaudes suffisent pour qu'on puisse retrouver 0,0023 d'Hg dans un litre de ce liquide.

Vajda et Paschkis estiment que c'est la décoction de Zitmanni qui amène le plus rapidement l'élimination du mercure.

Par contre, Lorinser est porté à croire que l'administration simultanée d'iodure de potassium et d'Hg semble empêcher l'élimination.

3. COMPARAISON DES DIVERS MODES DE TRAITEMENT.

Pour comparer la valeur des divers traitements mercuriels, il nous suffira de voir combien de temps après chaque traitement le mercure commence à apparaître dans l'urine, et combien dure cette élimination pour nous rendre compte de leur valeur réciproque, tant au point de vue de la rapidité que de la durée de leur action.

La plupart des auteurs précités admettent que c'est le mode de traitement par injections qui fait apparaître le plus vite le mercure dans l'urine (de 2 heures à 48 heures après la première piqûre). Pour Hallopeau, 2 heures; Landsberg, 16 heures; Lewi, 48 heures (salicylate d'Hg); Linden, 5 à 6 heures (salicylate d'Hg).

Quant aux frictions, le mercure mettrait de 1 à 12 jours pour manifester sa présence. Schmidt, 12 jours; Schuster, 7 à 12 jours; Welandér, 1 jour; Linden, 8 jours.

Pour les pilules, cet intervalle serait, d'après Linden, de 5 à 6 jours.

Par contre, l'élimination serait moins rapide après les frictions. Vajda et Paschkis estiment que le mercure peut subsister dans l'organisme des années encore après le traitement. Les autres auteurs, Schuster, Nega, Linden, Welander, Overbeck, Oberlander croient que cette persistance est de 1 à 7 mois.

Après une cure d'injections, l'élimination durerait de un jour à plusieurs mois, et pour les pilules de 1 à 6 semaines.

Ces auteurs seraient donc amenés à conclure que, lorsqu'on veut obtenir une action rapide on doit employer le traitement par injections; par contre, lorsqu'on désire une action durable le traitement par frictions semble préférable.

Ces conclusions des auteurs paraissent rationnelles, mais nos analyses ne les confirment pas. En réalité, le mercure apparaît à peu près aussi vite après une friction qu'après une piqûre et persiste aussi longtemps.

De ces analyses on ne peut tirer absolument aucune déduction concluant à la supériorité de l'un des procédés sur l'autre.

Il est un fait, toutefois, qu'il nous semble utile de signaler, c'est qu'il s'est produit des cas (surtout après frictions) où le mercure ne s'éliminait pas, ou du moins on n'en retrouvait pas trace dans les urines; et précisément chez ces malades, la syphilis évoluait d'une façon particulièrement grave.

Schröder signala en 1900, au congrès des naturalistes et des médecins allemands, un syphilitique

dont les urines, après 35 frictions, ne renfermaient pas trace de mercure.

Ehrmann rencontra lui aussi un malade chez lequel les analyses ne permirent pas de déceler le métal même après 20 frictions. Dans un autre cas analogue, 130 frictions n'empêchèrent pas l'évolution d'accidents cérébraux graves.

Mracek, au Congrès dermatologique de Vienne (novembre 1901), rapporte (nous avons déjà cité ce cas plus haut) l'histoire d'un syphilitique atteint de nombreuses lésions maculo-papuleuses, et auquel on administra un certain nombre de frictions, sans qu'on puisse à aucun moment retrouver du mercure dans ses urines; chez ce malade, malgré un traitement intensif, il survint des accidents cérébraux et osseux, dont quelques-uns fort graves.

Tel le cas analogue cité par Newman, d'un confrère chez qui deux cents frictions n'amenèrent aucune modification d'accidents graves, d'origine syphilitique.

Nous signalerons, nous aussi, deux cas personnels :

a) Le n° 11 de la salle Sainte-Camille relaté dans notre troisième tableau. On avait administré à ce malade quarante-deux frictions; une série d'analyses faites donnèrent toutes un résultat négatif; on crut un instant que le malade ne suivait pas son traitement; mais d'autres frictions n'amenèrent pas de meilleurs résultats, et jamais on ne put retrouver du mercure. Ce malade étant sorti, on ne put le suivre plus longtemps.

b) A rapporter aussi le n° 17 du 1^{er} étage des Chazeaux où, par deux fois, on ne put déceler le mercure, malgré deux frictions rigoureusement faites par l'infirmier. Une troisième fois, cependant, on put en retrouver des traces. Chez cette femme, la maladie se signala par la persistance de papules hypertrophiques anales et de syphilides ulcéreuses vulvaires. Partie non guérie.

Il y a donc lieu de prendre en considération les réserves formulées par Lerrede (*Annales de Dermatologie*, janvier 1903), au sujet des frictions employées comme traitement intensif. Il est certain que dans quelques cas, très peu nombreux, il est vrai, la peau semble imperméable au mercure. Il vaut donc mieux, en général, pour les syphilis graves, employer les injections qui sont plus sûres.

Au point de vue pratique, si un malade ne semble pas s'améliorer sous l'influence des frictions, il y a lieu de toujours rechercher le mercure dans ses urines (Discussion de la Société de Dermatologie de Vienne, 1901).

CONCLUSIONS

1° D'après les recherches des auteurs et les nôtres la plus grande variabilité existe dans le moment d'apparition du mercure dans les urines et sa persistance. Le mode d'administration semble jouer un rôle très secondaire, du moins lorsqu'il s'agit d'une seule ingestion, d'une seule friction, d'une seule injection.

2° Au point de vue pratique, il est à noter que les plus variables parmi les résultats ont été donnés par les frictions. Quoique suffisantes, dans l'énorme majorité des cas, la pénétration semble ne pas se faire à travers certains épidermes. En cas de syphilis grave ou de lésions tenaces, il y a donc lieu de s'assurer, par l'analyse des urines, de la présence du mercure ou de changer de médication.

Vu :

Le Président de la Thèse,

SOULIER.

Vu :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 8 décembre 1903.

Le Recteur, président du Conseil de l'Université.

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- KUSMAUL. — Untersuchungen über den constitutionellen mercurialismus, 1861, p. 411.
- OVERBECK. — Mercur und syphilis. Berlin, 1861, p. 230.
- LANDSBERG. — Ueber Ausscheidung des quecksilbers aus dem Organismus. Breslau, 1886, p. 17. Inaug. dissert.
- HALLOPEAU. — Du mercure, action physiologique et thérapeutique. Paris 1878, p. 59.
- SCHMIDT. — Ein Beitrag zur frage der elimination des quecksilbers aus dem Körper. Inaug. Dissert. Dorpat, 1879.
- VAJDA und PASCHKIS. — Ueber den Einfluss des quecksilbers aus dem syphilisprocess. Wien, 1880.
- VAJDA und PASCHKIS. — I. C. p. 285.
- ÖBERLANDER. — *Vierteljahrschrift für dermatologie und syphilis*, 1880, p. 512.
- SCHUSTER. — *Vierteljahreschrift für dermatologie und syphilis*, 1882.
- NEGA. — Vergleichende Untersuchungen über die resorption und Wirkung verschiedener zur cutanen Behandlung verwandter quecksilberpraeparate. 188 , p. 66.
- WELANDER. — Nordiskt Medicinsut Arkiv. Band 18. 1886, quick silfrets upptagande och afskiljande ur menniskokroppen.
- KOPP. — Ueber Behandlung der syphilis mit subcutanen Injectionen von Hg formamid. *Vierteljahrschrift für dermatologie und. syphilis*, 1885.
- LEWI. — Ueber den Nachweis der Ausscheidung des queck-

- silbers aus dem organismus durch den Harn. Inaug. Dissertation, 1889.
- BOHM. — Quantitative untersuchungen über die resorption und Ausscheidung des quecksilbers bei innerlicher verabreichung von Hg. salicyl. *Zeitschrift für physiologische chemie*. Bd XV, 1. Heft. 1891.
- LIEBREICH. — Die Behandlung der syphilis mit mercurialen injectionen. *Vierteljahrschrift für Derm. und. syphilis*, 1884.
- LINDEN. — In *Vierteljahrschrift für dermat. und. syphilis*, 1892. — *Annales de Dermatologie*, 1893, p. 681.
- WELANDER. — In *Vierteljahrschrift für dermat. und. syphilis*, 1893. — *Annales de Dermatologie*, 1894, p. 160.
- JOLLES et BARDESCU. — *Annales de Dermatologie* de 1896, pages 250 et 251. In *Wiener medical Press*, 1875.
- SCHUSTER. — *Annales de Dermatologie*, 1899. Résumé du Congrès des naturalistes et médecins allemands, in *Annales de Dermatologie*, 1901.
- OPPENHEIM. — *Annales de Dermatologie*, 1902. p. 163. In *Vierteljahrschrift für dermat. und. syphilis*, 1901.

